FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 74

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marc RUNNER

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 15 Août 1934, à Paris (16e)

L'INVOLUTION GÉNITALE CHEZ L'HOMME

A PROPOS D'UNE NOUVELLE ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE PROPIONATE DE TESTOSTERONE ET GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Léon BINET, Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marc RUMNER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 15 Août 1934, à Paris (XVI°)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

L'INVOLUTION GENITALE CHEZ L'HOMME.

A PROPOS D'UNE NOUVELLE ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE :

PROPIONATE DE TESTOSTERONE ET GONADOTROPHINE CHORIONIQUE.

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Léon B I N E T,
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

A Monsieur le Professeur Léon B I N E T

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Institut.

Grand-Croix de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Hommage de notre respectueuse gratitude.

A mon Maître, le Docteur Jean-Louis D A N E L

Médecin des Hôpitaux de la Région de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre grande reconnaissance pour sa bienveillance et l'enseignement qu'il nous a dispensé.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549211_0016

A mes Parents

A ma Femme

A toute ma Famille

A tous mes Amis

I N T R O D U C T I O N

A l'inverse de ce qui se produit chez la femme, l'involution génitale chez l'homme n'est pas un phénomène brutal. Il s'agit d'une modification qui s'échelonne sur de nombreuses années, et qui fait intervenir de multiples facteurs, tant physiologiques que psychologiques. Aborder un tel problème, c'est aborder le problème de la sénescence, sujet très vaste, et sur lequel de très nombreux travaux ont été faits ces dernières années.

L'involution génitale chez l'homme n'est, en effet, qu'une conséquence du vieillissement de l'organisme dans son ensemble. Son origine est multiple et très complexe. Elle n'en est pas moins liée de manière toute particulière à un déséquilibre hormonal qui, allant s'accentuant avec l'âge, en est un des facteurs les plus directement responsables. De plus, ses conséquences d'ordre physiologique et psychologique ne sont pas sans retentir sur l'individu, en accélérant le processus de la vieillesse.

On voit donc l'intérêt évident d'étudier ce déséquilibre hormonal et ses conséquences, car on peut, dans une certaine mesure, tenter d'y remédier par un traitement adéquat, et retarder ainsi l'état de sénilité qui est la conséquence inéluctable de la sénescence.

./.

Nous rappellerons brièvement la physiologie de la sénescence en nous attardant plus spécialement sur l'involution des glandes endocrines, sur la diminution de la sécrétion d'androgènes et sur leurs conséquences sur le sujet sénescent.

Puis, nous étudierons l'action thérapeutique de la Testostérone et de la Gonadotrophine Chorionique. Nous verrons, alors, l'intérêt de leur association.

Nous passerons en revue les observations que nous avons groupées sur cette association médicamenteuse chez des sujets sénescents.

Enfin, le résultat que l'on peut obtenir de l'administration associée et simultanée de ces deux produits fera l'objet de la conclusion de ce travail.

oOo

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA SENESCENCE -

Les habitudes historiques ont longtemps divisé la vie en trois époques successives : l'enfance, l'âge adulte et la vieillesse. Une coupure assez nette se produisant aux environs de la soixantaine divisait ces deux dernières périodes. L'observation courante, étayée par de nombreux travaux, dément évidemment ces limites précises, et l'on peut dire que, à peine la croissance terminée, les phénomènes de la sénescence débutent.

La sénescence est, en effet, une caractéristique de tout ce qui vit. Dans l'organisme humain, elle se manifeste sur tous les plans de l'organisme :

- à l'échelon moléculaire, par modification de la vitesse du "turn-over" avec l'âge ;

- au niveau des cellules, surtout à celui des cellules nerveuses, qui subissent des modifications histologiques telles que le nombre des cellules de Purkinje peut, à un âge avancé, tomber à 40, voire à 20 % des valeurs du sujet jeune ;

- au niveau des tissus : des tissus nobles en particulier, et nous en verrons un exemple avec l'involution des glandes endocrines, mais aussi, et VERZAR y a récemment insisté, au niveau des tissus conjonctifs. Ce dernier auteur a suggéré qu'à la base de la sénescence se trouvait, dans ce tissu, une modification des protéïnes à structure filamentaire, diminution de la production de collagène par la substance fondamentale, et diminution de la régénération du facteur stabilisant de la fibre

./.

collagène expliquant la sénescence du conjonctif. SOBEL et MARMORSTON, au Congrès de Merano, ont suggéré même que cette modification n'est pas sans rapport avec le déséquilibre existant entre les stéroïdes anabolisants tels que les androgènes, et les corticoïdes, stéroïdes catabolisants qui, devenant prépondérants, expliqueraient la sénescence du tissu conjonctif.

Les fonctions de l'organisme subissent une involution allant de pair avec les phénomènes de sénescence que nous venons de voir. Nous les diviserons en : Fonctions de Nutrition, Fonctions de Relation et Fonctions de Reproduction.

*

1°- LES FONCTIONS DE NUTRITION -

Elles ne seront, ici, qu'abordées. Le sang présente, lors de la sénescence, une hypercholestérolémie, une éosinopénie, une augmentation du rapport du glutathion sur le nombre des globules rouges, une négativation du bilan azoté surtout.

La sénescence du foie, du rein, de l'appareil circulatoire, la diminution du métabolisme basal témoignent de l'atrophie des parenchymes nobles et de l'hypotrophie connexe du tissu conjonctif. Son étude dépasse le cadre de cet exposé. Quant à celle de la sénescence des glandes endocrines, elle sera faite avec un des prochains chapitres.

2°- LES FONCTIONS DE RELATION -

Ostéoporose, myasthénie, altérations ligamentaires sont dues essentiellement à deux facteurs : d'une part à

./.

l'altération du tissu conjonctif que nous venons de voir, d'autre part, BINET, BOURLIERE et MOLINARD y ont bien insisté, à des troubles du métabolisme des protéïnes. Il y a là un facteur de première importance que nous retrouvons souvent dans l'étude de la sénescence, et que nous étudierons avec l'action thérapeutique de la Testostérone.

La sénescence neurologique est due, bien sûr, au vieillissement des cellules nerveuses, mais CASTAIGNE y a insisté, à des agressions pathologiques multiples subies tout au long de la vie : athérome artériel, séquelles de troubles anoxiques, conséquences de processus inflammatoires ou traumatiques.

Outre des troubles neurologiques divers,et variables selon les individus, il existe souvent des troubles psychiques, presque toujours fort heureusement peu accusés. Ceux-ci sont d'apparition très lente et progressive. Ils comprennent des perturbations intellectuelles : diminution de l'intérêt pour tout ce qui ne concerne pas directement le sujet ou ce qui lui est cher, avec, comme corollaire, une baisse du besoin d'acquérir de nouveaux champs d'action pour son activité physique ou intellectuelle. A un stade plus avancé, on note une diminution de la mémoire portant sur les faits, les plus récents surtout ; des troubles du caractère et de l'affectivité, avant tout une certaine tristesse ayant pour fondement des préoccupations matérielles souvent existantes, mais toujours exagérées, avec une peur de se trouver dans le besoin, une crainte continuelle de troubles politiques ou de guerre. Parfois, le sujet se plaint d'être persécuté même par ses proches les plus attentifs, d'où il résulte des bouffées de colère quelquefois violentes, mais souvent brèves. Enfin, ces sujets sont des égocentriques n'aimant à parler que d'eux-mêmes et s'étendant sur leur condition physique, leurs maladies, etc ...

./.

Ces troubles intellectuels et caractériels sont presque toujours d'ordre pathologique, mais peuvent être améliorés par une thérapeutique hormonale, ce qui oriente aussi vers une origine également hormonale.

3°- LES FONCTIONS DE REPRODUCTION -

L'involution génitale chez l'homme survient de façon progressive, comme la sénescence elle-même, tout au long de nombreuses décades, sans que l'on puisse, en général, retrouver une modification qui rappelle les phénomènes de la ménopause féminine.

La sénescence est un phénomène complexe, dont le mécanisme intime reste ignoré, mais qui a voulu être expliquée par de nombreux aspects particuliers. C'est ainsi que, pendant longtemps, elle a été mise sur le compte de l'évolution insidieuse des manifestations cliniques des maladies dégénératives qui ne feraient leur preuve que plus tard : l'athérome par exemple. Ailleurs, certains ont vu l'origine de la sénescence dans l'involution des glandes endocrines, et dans elle seule. Rappelons, à ce propos, la théorie de la sénescence proposée par BROWN-SEQUARD en 1869 : celle-ci serait due à des "changements organiques et à l'absence de la stimulation exercée sur les centres nerveux par des testicules actifs". Plus tard, les travaux de VORONOFF, et ceux de STEINACH et ALMANN, reprirent ces théories.

Plus tard, avec les progrès de la physiologie s'est ouverte une deuxième période, qui a abouti à la conclusion que l'involution des glandes endocrines n'était qu'un élément de l'involution générale de l'organisme. L'atrophie des glandes endocrines n'est pas capable à elle seule de réaliser l'état sénile.

./.

Quelles sont les modifications les plus caractéristiques que l'on observe au niveau des glandes endocrines ?

- Au niveau de l'hypophyse : On note une sclérose souvent abondante, hilifuge, à répartition périvasculaire ; du point de vue cytologique : un basophilisme du lobe antérieur pouvant parfois réaliser des aspects adénomateux avec diminution du nombre des cellules éosinophiles. La pars intermedia renferme de vastes plages colloïdes bordées par une assise cellulaire unique épithéliale ou pseudo-épithéliale.

Au total, un aspect fonctionnel proche de la normale, compte-tenu du basophilisme constamment retrouvé.

- Au niveau de la thyroïde : On note une diminution simultanée de la taille des vésicules, des cellules thyroïdiennes et de la quantité de colloïde . Un développement important du conjonctif qui s'étend largement entre les acini, formant de vastes plages fibreuses.

Du point de vue physio-pathologique, rien ne prouve que la thyroïde subisse une involution sensible au cours de la vieillesse. La diminution des besoins périphériques en hormone thyroïdienne semble seulement expliquer la légère diminution de l'activité de la thyroïde, et l'administration d'extraits thyroïdiens ne modifie nullement l'aspect pseudo-myxoedémateux que l'on peut rencontrer chez le vieillard.

- Au niveau des glandes surrénales : Celles-ci ont été bien étudiées par PINCUS.

./.

Au point de vue histologique, le conjonctif intra-glandulaire est peu développé, la propria est épaissie et parfois infiltrée de sels calcaires. On note une hyperplasie parenchymateuse diffuse avec des aspects pseudo-adénomateux. Cette dernière constatation est faite essentiellement au niveau de la fasciculée, et contraste avec l'atrophie de la glomérulée. L'excrétion urinaire des stéroïdes chez le vieillard a bien été étudiée par PINCUS. Selon cet auteur, il y a dissociation entre la baisse des stéroïdes non cétoniques neutres, peu importante, et la baisse évidente des 17-céto-stéroïdes neutres, ceux-ci représentant des composés à origine surrénalienne et gonadique - leur réduction ayant, chez l'homme, la signification d'une double réduction fonctionnelle et, chez la femme, celle de la diminution de la fonction surrénalienne. Les épreuves de stimulation surrénalienne à l'A.C.T.H. confirment ces données.

Excrétion des 17-cétostéroïdes (de jour) et des androgènes totaux chez l'homme

A g e	17-cétostéroïdes en mg./heure	Androgènes totaux : mg. Androstérone équiv./24 h.
20-29	0,524 ± 0,022	0,1546 ± 0,0146
30-39	0,458 ± 0,021	0,1166 ± 0,0168
40-49	0,430 ± 0,023	0,0607 ± 0,0110
50-59	0,328 ± 0,017	0,0603 ± 0,0132
60-69	0,318 ± 0,019	0,0580 ± 0,0116
70-79	0,222 ± 0,014	0,0657 ± 0,0099
80-89	0,181 ± 0,013	0,0218 ± 0,0039

./.

- Au niveau des Gonades : Il se produit une involution pondérale à partir de l'âge de 60 ans.

Les modifications histologiques sont les suivantes :

1°- Epaississement de la membrane basale et de la tunique externe des tubes séminifères. La tunique externe subit une sclérose progressive débutant par une augmentation du tissu collagène, puis les fibres élastiques perdent leur finesse, prenant un aspect laineux. Le diamètre des tubes est rétréci par l'épaississement de la tunica propria. Il y a remplacement progressif des tubes séminifères par du tissu conjonctif.

2°- On note une pauvreté en mitoses des cellules de SERTOLI.

3°- Les cellules de LEYDIG semblent subir une légère atrophie, bien avant l'arrêt de la spermatogénèse. Elles contiennent des granulations pigmentaires.

Au point de vue fonctionnel, nous en avons vu les données avec l'étude de la sénescence des glandes surrénales.

Au total, les glandes endocrines subissent, en vieillissant, une involution certaine, au même titre que tous les autres organes. Sans être la cause de la sénescence, elles en subissent les conséquences.

Néanmoins, si le déficit des autres glandes endocrines ne paraît nullement retentir sur l'organisme, celui des testicules semble jouer un rôle déterminant dans l'apparition de certaines affections propres à la vieillesse. Il est frappant, en effet,

./.

de constater que la diminution fonctionnelle des testicules correspond, outre à une diminution de l'activité sexuelle, à l'apparition d'autres troubles parfois si nets que l'on a pu proposer l'emploi du terme d' "Andropause".

Avec la diminution de la sécrétion d'hormones androgènes, se produit - comme nous le verrons - une diminution de l'activité sexuelle. Mais celle-ci n'est pas seule à l'origine de cette évolution du comportement sexuel. Des facteurs psychologiques et sociaux interviennent également.

Ceux-ci ont bien été étudiés à l'occasion du rapport KINSEY. On a constaté, par exemple, que de nouvelles situations, de nouvelles partenaires, de nouvelles techniques sexuelles peuvent être à l'origine d'un renouveau de puissance chez un individu qui l'avait perdu depuis quelques mois ou quelques années. De même, l'érection matinale peut se produire chez certains sujets qui n'ont plus de rapports sexuels depuis longtemps. On peut donc penser que, si, grâce aux multiples progrès scientifiques, sociaux et culturels, la durée de la vie et, par suite, la durée de l'activité sexuelle a été prolongée, l'influence de notre civilisation et de notre culture, notamment aux U.S.A., est prépondérante pour tout ce qui concerne l'activité sexuelle. Dans quelle mesure l'est-elle ? Il est difficile de le dire actuellement. Quoi qu'il en soit, la psychothérapie ne peut guère prévenir ce déclin, tout au plus peut-elle aider le sujet à s'y adapter.

Les AUTRES TROUBLES pouvant être directement liés à la diminution de l'activité testiculaire sont :

- la fatigabilité,
- l'ostéoporose sénile,
- les petits troubles psychiques de la sénilité.

Nous allons les étudier avec la Testostérone.

LA TESTOSTERONE ET SON UTILISATION THERAPEUTIQUE.-

Nous avons vu les modifications causées par le temps sur le testicule, et, en particulier, sur le tissu interstitiel. Les conséquences de celles-ci, la diminution de la sécrétion de l'hormone mâle, n'ont pas pour seul résultat la limitation de la fonction sexuelle, et nous avons d'ailleurs vu qu'elle n'était pas seule en cause car interviennent aussi, pour une grande part, des facteurs psychiques et sociaux. La diminution de la sécrétion de testostérone influe également, de par ses propriétés, sur l'apparition de certains troubles propres à la vieillesse et qui accélèrent celle-ci.

Ce sont toutes ces actions de l'Hormone mâle que nous étudierons maintenant.

ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LES TESTICULES ET SUR LES ORGANES GENITAUX MASCULINS.

Sur le testicule, cette action paraît être fonction des doses employées. A petites doses, on obtient chez des sujets castrés des résultats contradictoires selon les auteurs et selon les animaux utilisés. A doses plus importantes et prolongées, elle semble être à l'origine d'une inhibition de la glande interstitielle, ainsi que d'un arrêt de la maturation dans les tubes séminaux.

Sur le canal déférent et les vésicules séminales d'animaux castrés, la testostérone en injections rétablit la morphologie normale des épithéliums.

./.

Sur la prostate, on connaît l'hypertrophie qui accompagne la diminution de la sécrétion d'hormone.

Le liquide spermatique : après castration, le pH est à 7,2 au lieu de 6,4. Or l'acidité de ce liquide est parallèle à la concentration de fructose. Le taux de fructose s'effondre après castration. L'administration d'androgènes le ramène à 70% de sa valeur initiale. Enfin l'administration d'androgènes empêche l'immobilisation des spermatozoïdes obtenus par ligature des déférents.

ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL.

Elle a de tous temps été considérée comme évidente. Elle repose sur des expérimentations sur l'animal. L'administration d'hormones mâles à des animaux impubères accélère leur évolution vers un comportement adulte. Inversement, la castration d'un animal mâle avant la puberté altère son comportement sexuel d'adulte; à ces animaux, l'administration d'androgènes restitue le plus souvent une attitude copulatrice normale.

De même, on peut entraîner certaines réactions copulatrices masculines en administrant à des animaux femelles des hormones sexuelles mâles. Mais toutes ces expériences ont des limites et leurs conclusions ne peuvent être appliquées sans réserve à tous les animaux et, a fortiori, à l'homme. Nous savons, par exemple, que la castration chez l'homme n'entraîne que, dans 50 % des cas, une perte de l'activité sexuelle. C'est dire l'importance jouée dans le comportement sexuel, par les régulations cérébrales supérieures et par les réflexes conditionnés.

./.

ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LE METABOLISME PROTIDIQUE et sur ses conséquences.

Elle est fondamentale. Chez le vieillard, la balance azotée est toujours négative.

Les expériences de bilan azoté réalisées en 1948 par KACHAKIAN, puis, une dizaine d'années plus tard, par BOURLIERE, CENDRON et TESNIERE sur des rats castrés ont été particulièrement démonstratives. Voici comment ces derniers auteurs ont opéré :

- Ils ont soumis deux lots de rats castrés à un régime semi-synthétique comportant 18 % de caséïne. Puis, pendant 8 jours, ils les ont mis à un régime sans protéïnes. Le bilan protidique était alors négatif. Les animaux prirent à nouveau le régime semi-synthétique avec caséïne, puis, à nouveau pendant 6 jours, ils ont été soumis à un régime sans protéïnes, le premier lot, avec des injections de stéroïdes, le deuxième lot sans injections.

- Ils ont comparé alors les pertes d'azote pendant les deux périodes où le rat n'a pas reçu de protéïnes. Celles-ci sont beaucoup moins importantes quand on administre, en même temps, du propionate de testostérone.

Le rôle d'anabolisant protidique dévolu à la Testostérone s'exerce sur un double plan :

- Pendant la croissance : construction de la matière vivante.

- Pendant la vie entière : maintien de l'intégrité des éléments existants, mais qui s'usent.

./.

Les protéïnes ingérées sont dégradées en acides aminés par des enzymes et par des hormones protéolytiques. La Testostérone agit :

1°)- en inhibant le catabolisme des acides aminés eux-mêmes ;

2°)- en les utilisant pour l'anabolisme protéïque.

Les conséquences du bilan azoté négatif chez le vieillard sont l'ostéoporose et l'arthrose sénile.

L'ostéogénèse est sous la dépendance de trois facteurs :

- la trame protéïque ;
- un apport phospho-calcique suffisant ;
- la fixation du phosphate tricalcique sur la trame protéïque.

S'il y a perturbation de l'anabolisme protéïque, il y a altération de la trame protéïque, et moindre résistance du squelette.

- La fatigabilité musculaire : Pour les mêmes raisons, il existe une involution sénile de la fonction tonique du muscle strié. Des études faites récemment ont montré que la fatigabilité musculaire s'accroît régulièrement à partir de l'âge de 25 ans.

./.

ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.

La Testostérone, par ses propriétés métaboliques et trophiques, favorise la synthèse du glycogène et du phosphogène dans le myocarde. Elle a donc une action sur le coeur, dont elle facilite les contractions et améliore le rendement.

DE PLUS, l'action qu'elle a sur les fibres musculaires des vaisseaux est à l'origine d'une vasodilatation des artérioles qui a été utilisée dans la thérapeutique des troubles circulatoires périphériques, les artérites, les coronarites....

ENFIN, la TESTOSTERONE, toujours par ses propriétés anabolisantes qui ont été considérées par certains comme ses propriétés majeures, a un effet de retardement sur l'involution progressive des différents organes (foie, rein ...), propriétés qui ont d'ailleurs été utilisées comme traitement adjuvant dans la cirrhose, le diabète, certains troubles fonctionnels.

ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LES TROUBLES PSYCHIQUES.

La Testostérone donne d'heureux résultats dans les troubles de l'humeur que l'on observe fréquemment chez le vieillard. Il existe, en effet, chez ce dernier des désordres dans la structure de la personnalité, qui peuvent être à l'origine d'un déséquilibre des forces psychologiques au moment même où les difficultés extérieures se présentent avec plus d'acuité.

Ces désordres sont essentiellement : une tendance dépressive, un sentiment d'infériorité, d'incapacité, trouble de l'instinct sexuel, tous troubles portant sur l'adaptation du sujet à son milieu.

./.

La Testostérone n'agit pas directement sur le système nerveux central ; elle agit en stimulant l'adaptation, en accroissant l'agressivité, en augmentant la confiance en soi, en permettant au sujet de tirer un meilleur parti de ses ressources intellectuelles.

On conçoit que si la sénilité n'est pas sous la dépendance de la seule involution des glandes génitales, l'action stimulante de l'hormone mâle est indiscutable. Déjà, BROWN-SEQUARD, dont on a vu tout à l'heure la théorie, la mit en pratique, et il enregistra sur lui-même l'action bienfaisante du "suc testiculaire".

En 1943, L. BINET et F. VERLIAC ont constaté les résultats obtenus avec l'hormone mâle en "pellets" inclus dans le tissu cellulaire sous-cutané chez un vieillard de 88 ans. En l'espace de 1 mois, l'impotence musculaire avait régressé, les troubles sphinctériens avaient disparu, et le psychisme s'était heureusement transformé.

L'utilisation fréquente en thérapeutique des hormones androgéniques, depuis cette période, a confirmé ces heureux résultats, et son emploi, sous toutes ses formes d'administration, est rentré dans le domaine de la pratique médicale courante.

oOo

LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

La production d'androgènes à partir dos cellules de LEYDIG est placée directement sous le contrôle de l'anté-hypophyse, par l'intermédiaire des Gonadotrophines.

Les notions de l'effet de l'hypophysectomie sur le fonctionnement testiculaire sont devenues classiques. Il convient de distinguer ces effets sur les animaux mâles immatures, et sur les animaux mâles matures.

Sur l'animal mâle immature, l'hypophysectomie empêche le développement ultérieur des glandes génitales qui restent en l'état qu'elles présentaient lors de l'opération.

Sur l'animal mâle pubère, l'involution des testicules se manifeste plus ou moins rapidement; elle concerne la lignée séminale et la glande interstitielle :

a) lignée séminale : les spermatozoïdes sont d'abord atteints par l'involution, puis les spermatides, plus tardivement les spermatocytes, enfin les spermatogonies. Pour corollaire, on note une diminution du volume et du poids des testicules.

b) glande interstitielle : l'hypophysectomie entraîne une involution rapide des cellules de LEYDIG. Leur atrophie est à l'origine de modifications histologiques, diminution de la colorabilité du protoplasme et, apparition dans celui-ci, de vacuoles correspondant à des enclaves lipidiques. Ce sont les cellules dites de castration.

En contre-partie, l'introduction d'hormones gonadotropes exerce une action stimulante sur la glande interstitielle

./.

qui s'hypertrophie sous son influence.

De même, chez l'animal mâle immature ou chez les mammifères à activité sexuelle périodique traités en période de repos sexuel, les extraits de préhypophyse ou d'urine de femme enceinte accélèrent le développement des testicules et du tractus génital.

Quant à l'animal préalablement hypophysectomisé, il ne présente pas, s'il reçoit journellement en injections une quantité déterminée d'extraits de lobe antérieur, l'involution gonadique que nous venons de mentionner.

LES HORMONES GONADOSTIMULANTES

Les recherches d'ASCHEIM et de ZONDECK entre 1926 et 1930 ont suggéré la dualité de ces hormones.

La Gonadostimuline A, ou folliculostimuline (F.S.H.) est responsable de la croissance folliculaire. Chez le mâle, elle est responsable de la spermatogénèse.

La Gonadostimuline B ou lutéostimuline (L.H.) est tenue pour responsable de la lutéïnisation. Chez le mâle, elle préside au développement et au fonctionnement des cellules de LEYDIG.

Certains auteurs, SEGALOFF, ARON, contestent l'existence de deux hormones et défendent une théorie uniciste de la sécrétion des hormones gonadotropes.

./.

CONTROLE EXERCE SUR LA FONCTION GONADOTROPE DE LA PREHYPOPHYSE PAR LES HORMONES GENITALES

Elle peut être étudiée par deux procédés : la castration entraîne un stockage d'hormone lutéînisante par la préhypophyse, et une sécrétion accrue d'hormone folliculostimulante attestée cytologiquement par l'apparition dans la pars distalis de rats castrés, de cellules basophiles hypertrophiées et vacuolées dites cellules de castration.

L'injection d'androgènes provoque, pour certaines doses au moins, la mise au repos de la glande interstitielle en inhibant l'activité lutéostimulante de la préhypophyse.

GREEP et JONES en 1950 ont constaté, en effet, que le pouvoir lutéînisant de la préhypophyse de rats mâles castrés, traités par la Testostérone, était inférieur à celui de rats castrés non traités.

Quant à l'effet inhibiteur de l'hormone mâle sur la lignée séminale, il ne saurait résulter d'une action inhibitrice directe de l'hormone mâle sur les tubes séminifères, puisque chez l'animal hypophysectomisé, ou chez l'immature, les androgènes, au contraire, stimulent l'activité spermatogénétique. L'hormone mâle suscite la dégénérescence de la lignée séminale en inhibant le tissu interstitiel dont l'activité même conditionne le maintien de l'intégrité des tubes séminifères. Mais le taux d'androgènes requis pour entraîner la mise au repos des cellules interstitielles est inférieur à celui nécessaire pour stimuler l'activité spermatogénétique du testicule.

oOo

./.

INTERET DE L'ASSOCIATION DE PROPIONATE DE TESTOSTERONE ET DE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

Nous avons vu les effets que l'on peut attendre de la thérapeutique par l'hormone mâle chez le sujet sénescent, tant sur sa condition physique et psychique que sur son comportement sexuel.

Nous avons vu aussi que l'administration de cette hormone provoque, pour certaines doses, la mise au repos de la fonction sécrétoire et de la fonction incrétoire du testicule.

Dès lors, puisque cette dépression est due essentiellement à la diminution de la sécrétion de l'hormone lutéostimulante, il paraît logique d'associer à l'effet thérapeutique de l'hormone mâle, la Gonadotrophine Chorionique qui aura pour effet de maintenir l'intégrité de la glande interstitielle.

Une telle association, déjà préconisée par KIMMING dans le traitement de l'oligo et de l'hypospermie, et par CONTI & Coll. dans les cas d'obésité juvénile (syndrôme de Babinski-Froelich), de nanisme hypophysaire, de cachexie hypophysaire, a bien été étudiée par HOHLWEG & Coll.

Ce dernier auteur a pu démontrer dans l'essai sur l'animal (rat mâle jeune) que la dépression des gonades provoquée par l'administration prolongée à hautes doses de Testostérone, ne se produisait pas si l'on prenait soin d'administrer en même temps de l'hormone choriale. C'est l'administration

./.

simultanée du propionate de Testostérone et de l'hormone choriale qui provoque la libido et la puissance sexuelle chez le jeune rat mâle, alors que l'administration isolée de l'un ou de l'autre de ces composants reste inefficace.

HOHLWEG a vérifié chez l'homme les résultats qu'il a obtenus sur des animaux, et a choisi dans ce but 10 hommes qui se plaignaient de troubles nets de la libido et de la puissance sexuelle. Ceux-ci ont reçu, deux fois par semaine, des injections intra-musculaires d'une préparation mixte, qui contenait, dans 1 cc. d'huile, 25 mg. de propionate de Testostérone et 1.000 U.I. de Gonadotrophine Chorionique en suspension. Les injections n'ont provoqué aucune réaction.

Dans l'anamnèse de ces malades, on relevait soit une captivité de guerre durant plusieurs années, soit des opérations de hernie ; plusieurs se plaignaient de dyspnée à l'effort et d'une diminution de rendement de leur travail. L'âge de ces malades s'étageait de 30 à 68 ans et, dans certains cas, la cessation de la "potentia coeundi" remontait à plusieurs années ; dans le cas le plus favorable, l'acte sexuel était possible une fois par mois.

Chez tous les malades, sous l'effet du traitement, on a constaté une augmentation de la libido et de la puissance sexuelle - (dans plusieurs cas, après deux semaines de traitement) - Deux malades âgés indiquaient une amélioration nette de leur tonus et une amélioration générale de leur activité. Chez 3 malades de ce groupe, un traitement par injections de propionate de Testostérone, effectué antérieurement, s'était révélé être un échec.

./.

HOHLWEG explique les heureux résultats de cette association par l'existence d'un "Centre de l'érotisme" dont l'éventualité peut être trouvée dans les travaux de DEY, STIER, DIESELBEN et SOULAIRAC.

Pour le comportement sexuel, deux facteurs seraient importants :

1° la réactivité du centre de l'érotisme,

2° un taux déterminé d'hormones sexuelles.

L'administration exogène de Testostérone seule conduit à une stimulation du centre de l'érotisme, mais en même temps au blocage de la fonction gonadotrope hypophysaire, ce qui entraîne une dépression du fonctionnement des gonades. Ceci peut être empêché par l'administration avec la Testostérone, de Gonadotrophine Chorionique, comme il a été démontré dans l'essai sur l'animal.

L'association des hormones : Gonadotrophine Chorionique et propionate de Testostérone maintient d'une part la fonction germinative des gonades, d'autre part, augmente le taux des androgènes. Ce dernier peut dépasser le seuil hormonal d'excitabilité du centre de l'érotisme et ainsi entraîner une augmentation de la libido et de la puissance sexuelle. On peut admettre l'hypothèse que la présence d'une certaine quantité de sperme dans le testicule et l'épididyme (diminué lors du traitement par la Testostérone seule, mais plutôt augmenté par l'association Gonadotrophine Choriale et Testostérone), provoque une excitation spécifique du déclenchement de la libido et de la puissance sexuelle.

./.

Nous avons, quant à nous, avec cette association, retrouvé ces bienfaisants effets non seulement sur le comportement sexuel, mais aussi sur l'état général des sujets sénescents. Nous en allons exposer les résultats par l'étude des observations que nous avons pu réunir.

oOo

O B S E R V A T I O N S

Nous avons pu rassembler trente deux observations concernant la thérapeutique associant en une injection intramusculaire :

A (Gonadotrophine Chorionique ..... 1.000 U.I.
(Propionatede Testostérone ..... 0,025 g.

B (Solvant huileux
(Huile d'Olive neutre stérilisée ..... 2 cm^3.

Nous avons étudié les effets de cette nouvelle association chez des sujets sénescents dont certains étaient hospitalisés pour des affections présentant un caractère de chronicité, d'autres pour des hypotrophies consécutives à une affection aiguë. L'un de ces malades présente un panhypopituitarisme. Enfin, certains sujets, vivant à l'Hospice, ne présentaient pas d'autres manifestations cliniques que celles dues à leur âge.

Nous avons surveillé avant, pendant et après le traitement :

1°- L'état général du malade.
2°- Son activité motrice,
3°- Son comportement psychique et mental.
4°- Ses impulsions sexuelles.
5°- Dans la majorité des cas, certaines modifications humorales (cholestérol, excrétion des 17-Cétostéroïdes ....).

./.

OBSERVATIONS CLINIQUES

A/ - OBSERVATIONS PERSONNELLES -

OBS. N° 1 - M. CAN ..... 61 ans.

Malade hospitalisé à l'hospice des vieillards de SAINT-GERMAIN-EN-LAYE depuis 4 ans. Présente dans ses antécédents une déportation en ALLEMAGNE, durant la guerre, à la suite de laquelle il a ressenti des troubles divers, notamment une importante asthénie et une insuffisance cardiaque traitée par des digitaliques à petites doses. Depuis quelques années, ce malade se plaint d'une anorexie totale, de faiblesse et de vertiges.

Il a reçu au cours des mois de Février et de Mars 1961, 2 injections par semaine de l'association : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE + PROPIONATE DE TESTOSTERONE, pendant 6 semaines.

Résultats: Augmentation sensible des forces ressentie par le malade. L'appétit est nettement amélioré, par contre, l'asthénie sexuelle n'a guère été améliorée ainsi que l'asthénie intellectuelle. C'est l'amélioration physique, très recherchée chez ce sujet, qui a été la plus forte.

Augmentation sensible de l'excrétion des 17-céto-stéroïdes.

OBS. N° 2 - M. MOR ..... 59 ans.

Ancien agriculteur au psychisme ralenti à la suite d'un traumatisme cranien avec fracture en 1957. Ethylique notoire. Même traitement à la même date. Amélioration peu sensible, mais néanmoins affirmée par le malade, de l'asthénie physique et psychique.

Taux des 17 céto-stéroïdes : augmentation sensible

./.

OBS. N° 3 - M. MAG..... 83 ans.

Malade qui présente dans ses antécédents un rhumatisme chronique à type de polyarthrite évolutive et, depuis un an environ, d'importants ulcères de jambes. Ce malade est alité et ne peut se déplacer. Le traitement par l'association thérapeutique étudiée, amène une légère amélioration des ulcères de jambes. Mais l'impotence reste complète. Le psychisme reste ralenti. L'excrétion des 17 céto-stéroïdes, très basse (2,5 mg.), augmente à 5 mg.

OBS. N° 4 - M. THU ..... 67 ans.

Hospitalisé dans le service de Médecine Générale de l'Hôpital de SAINT-GERMAIN-EN-LAYE en 1952, pour une pneumonie à gauche. Est resté à l'hospice des Vieux en 1953. Ce malade présente une arythmie complète avec parfois des étourdissements. De plus, il souffre de bronchite chronique.

Le traitement apporte une amélioration très importante de l'état physique. L'appétit est très amélioré et le malade, autrefois très asthénique, s'occupe maintenant dans le Service : il balaie etc .... Cette amélioration persiste 4 mois après la fin du traitement.

Le taux des 17 céto-stéroïdes est resté stationnaire.

OBS. N° 5 - M. LED ..... 81 ans.

Malade décédé en cours de traitement d'une cause extrinsèque.

Le taux des 17 céto-stéroïdes, très bas au départ, avait encore diminué au deuxième examen.

./.

OBS. N° 6 - M. MOR ..... 63 ans.

Artérite très importante des membres inférieurs ayant justifié une amputation à droite en 1950. Depuis cette date est hospitalisé à l'hospice. Ce malade présentait à gauche de graves ulcères trophiques dus à cette artérite.

Le traitement par l'association médicamenteuse, 2 injections par semaine pendant 6 semaines, a amené une amélioration franche, subjective et objective du sujet. En l'espace de 2 mois, celui-ci retrouvait un très bon appétit, le transit intestinal était bien meilleur, l'activité était plus importante, et l'état trophique des membres inférieurs était transformé. La dyspnée asthmatiforme que présentait ce malade avant le début du traitement était, elle aussi, diminuée.

L'excrétion des 17 céto-stéroïdes a augmenté passant de 6,25 mg. à 8,5 mg.

OBS. N° 7 - M. HER ..... J.M. 56 ans.

Ce malade présente dans ses antécédents une gastrectomie pour ulcère du bulbe qui remonte à 1936. En janvier 1961, hospitalisation dans le Service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital de SAINT-GERMAIN-EN-LAYE, pour un infiltrat tuberculeux. Négativation des cultures en mars de la même année. Traitement par l'association étudiée durant le mois d'Août. Amélioration nette de l'activité, notamment sur le plan sexuel, le malade avait constaté une diminution nette de sa puissance sexuelle depuis l'intervention de la gastrectomie.

Au point de vue biologique, les 17 céto-stéroïdes sont restés stationnaires tandis que le cholestérol passait de 2,74 g. à 2,56 g.

./.

OBS. N° 8 - M. RAB ..... 57 ans.

Histoire un peu semblable. Malade présentant une tuberculose pulmonaire découverte en 1957 lors d'un examen systématique. Il présentait alors des lésions ulcéro-nodulaires bilatérales. Il a fait 2 séjours en sanatorium en 1957 et en 1958. Dans les antécédents, on note aussi une gastrectomie pour ulcère en 1940. Une récidive de l'histoire tuberculeuse en septembre 1960, avait amené un amaigrissement et une diminution nette de l'activité. Le traitement étudié en août 1961, a là aussi amené une amélioration de l'état physique du malade et a heureusement complété les résultats obtenus avec les antibiotiques.

OBS. N° 9 - M. BOU ..... Kl 31 ans.

Observation intéressante d'un malade qui a subi en Juillet 1956 à MEULAN une gastrectomie pour ulcère de la face antérieure de D 1. Depuis cette date, il a été hospitalisé à différentes reprises, en Août-Décembre 1959, en Novembre-Décembre 1960, et, en Avril-Juillet 1961, pour, à chaque fois, un syndrome réunissant : un état de dénutrition avec anémie normochrome, hypoalbuminémie et oedème des membres inférieurs, et une insuffisance anté-hypophysaire : dépigmentation, insuffisance génitale, dépilation (ne se rasait qu'une fois par semaine) et une diminution franche de l'excrétion des 17 céto-stéroïdes et de la fonction thyroïdienne.

Ce malade était traité avec du Stérandryl 25 mg, 2 fois par semaine, du Cortancyl et des extraits thyroïdiens.

L'amélioration était nette mais imparfaite, notamment sur le plan sexuel. L'érection était possible mais rare et l'éjaculation impossible. Depuis le mois de Juillet 1961, on a remplacé la testostérone par l'association de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE + PROPIONATE DE TESTOSTERONE, et l'amélioration constatée

./.

a été cette fois très franche, tant du point de vue général que du point de vue sexuel. Le malade est actuellement transformé, comme après chacun de ses séjours à l'hôpital, mais la puissance sexuelle semble être beaucoup plus forte.

B/ - Les 22 observations qui suivent nous ont été confiées par le Docteur CLAISSE et le Docteur DANEL, à qui nous tenons à adresser nos remerciements les plus reconnaissants pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

OBS. N° 10 - M. PAR ..... 58 ans.

Malade hospitalisé au Centre RAYMOND POINCARE de GARCHES pour une hémiplégie droite par thrombose carotidienne, sans hypertension notable (11 $\frac{1}{2}$ - 8). Rééducation en bonne voie. Malade très coopérant. A reçu 10 injections intra-musculaires de l'association étudiée. Pas d'amélioration sur les signes hémiplégiques, mais amélioration sensible de la libido et des érections.

Augmentation du taux du cholestérol, diminution du phosphore, le taux des 17 céto-stéroïdes restant stable.

OBS. N° 11 - M. VIN ..... 64 ans.

Athéroscléreux +++, hospitalisé pour hémiplégie droite par ramollissement. Troubles sphictériens. La rééducation est impossible.

A reçu 10 injections du même traitement. Pas d'amélioration clinique. Du point de vue biologique, diminution du cholestérol, augmentation du phosphore et diminution des 17 cétostéroïdes .

./.

OBS. N° 12 - M. BRE ..... 67 ans.

Malade hospitalisé pour polyarthrite chronique évolutive à forme ankylosante. Présente de plus une néphrite chronique avec un taux d'urée sanguine à 0,68 g. et une albuminurie discrète. Cylindrurie intermittente. 10 injections intra-musculaires de l'association étudiée ont été très bien tolérées. Pas d'amélioration sur la clinique de la P.C.E., ni sur les signes de néphrite. Du point de vue biologique, augmentation du cholestérol et du phosphore sanguin, 17 céto-stéroïdes stables.

OBS. N° 13 - M. BRI ..... 48 ans.

Malade présentant depuis l'âge de 27 ans une sclérose en plaques à forme cérébello-spasmodique complète, évoluant par poussées. Présente actuellement une paraplégie complète et des troubles cérébelleux importants aux membres supérieurs. De plus escarres et troubles urinaires.

A reçu 10 injections de l'association étudiée. Pas d'amélioration sur la S.E.P. mais amélioration nette des escarres et des troubles urinaires.

Les 17 céto-stéroïdes sont restés stables.

OBS. N° 14 - M. AME ..... 71 ans.

Hémiplégie droite avec aphasie régressive sans ictus initial, d'origine vasculaire. Etat général moyen, la rééducation s'avère difficile, mais le malade est coopérant. Présente une constipation opiniâtre.

Peu d'amélioration avec la série de 10 injections de l'association, sauf pour la constipation qui est franchement améliorée.

Au point de vue biologique, diminution du cholestérol et augmentation de l'estérification, augmentation du phosphore. Baisse des 17 céto-stéroïdes.

./.

OBS. N° 15 - M. COL ..... 55 ans.

Hémiplégie droite sans gros troubles de la parole chez un artérioscléreux modérément hypertendu. L'état général est bien conservé, la rééducation est favorable chez ce malade coopérant.

A reçu 10 injections de l'association étudiée. L'amélioration est sensible tant sur le comportement physique que du point de vue sexuel (amélioration de la libido et des érections). Augmentation du cholestérol et du phosphore. Les 17 céto-stéroïdes restent stables.

OBS. N° 16 - M. CAS ..... 45 ans.

Malade présentant depuis 6 ans une sclérose en plaques actuellement stabilisée. A présent paraplégie spasmodique marquée.

L'état général est assez bon, pas d'amaigrissement, pas de troubles urinaires.

A reçu 10 injections de l'association GONADOTROPHINE CHORIONIQUE + PROPIONATE DE TESTOSTERONE.

Résultats : Amélioration de l'appétit qui était diminué avec reprise de 1 kilo en 1 mois. Le malade aurait eu quelques érections.

Du point de vue biologique, augmentation du cholestérol, diminution du phosphore et des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 17 - M. SCH ..... 57 ans.

Hémiplégie droite datant de 6 mois chez un malade athéroscléreux sans hypertension (15 ½ - 9). Bon état général. La rééducation est favorable chez ce malade coopérant. A reçu 10 injections de ce même traitement.

./.

Résultats favorables : Reprise du poids, l'attention et la mémoire sont nettement améliorées; il a plus d'endurance pour la rééducation.

Du point de vue biologique, baisse du cholestérol, augmentation du phosphore, les 17 céto-stéroïdes restant stables.

OBS. N° 18 - M. DEG ... 67 ans.

Depuis 6 mois ce malade présente une hémiplégie droite avec aphasie d'origine vasculaire. Il s'agit d'un athéro-scléreux hypertendu (18 - 10 ½). On note, en outre, une légère insuffisance cardiaque, mais pas d'escarres, pas de troubles urinaires : l'état général est moyen. Reçoit 10 injections de l'association étudiée.

Résultats : favorables; la rééducation est facilitée, le malade semble plus présent.

Du point de vue biologique, augmentation du cholestérol et du phosphore, les 17 céto-stéroïdes restant stables.

OBS. N° 19 - M. MAS ..... 59 ans.

Paraplégie spasmodique d'origine traumatique (D4 - D5) avec gros troubles sphinctériens et infection urinaire permanente cédant mal aux antibiotiques. L'état général est médiocre malgré une obésité d'immobilisé. T.A. 14 - 8. Appétit médiocre et état subfébrile dû à l'infection urinaire.

10 injections de l'association étudiée ont été bien tolérées.

Résultats nuls.

Au point de vue biologique, augmentation sensible du cholestérol, du phosphore et des 17 céto-stéroïdes.

./.

OBS. N° 20 - M. AUC ..... 52 ans.

Sclérose en plaques de longue date à forme cérébelleuse dominante. Troubles sphinctériens intermittents, importants troubles oculaires.

L'état général est médiocre.

Après 10 injections de ce même traitement, on note une amélioration subjective importante, mais qui peut être imputée à l'évolution périodique de la maladie.

Biologiquement, augmentation netto du cholestérol, du phosphore et des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 21 - M. FOU ..... 48 ans.

Hémiplégie gauche chez un hypertendu (22 - 15), cette hypertension ayant été découverte il y a 3 ans, d'origine inconnue malgré les recherches effectuées.

A reçu 10 injections de l'association : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE + PROPIONATE DE TESTOSTERONE. Bien tolérées.

Résultats très favorables. La récupération semble bien meilleure depuis le traitement. La libido est augmentée, l'état général est meilleur. T.A. inchangée.

Du point de vue biologique, augmentation sensible du taux du cholestérol et des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 22 - M. BAR ..... 61 ans.

Malade présentant une polyarthrite chronique évolutive paraissant actuellement stabilisée. A subi, récemment, un amaigrissement inexpliqué qui a justifié le traitement par l'association que nous étudions.

./.

Résultats : amaigrissement stoppé, reprise de poids. Le malade note également une reprise du désir d'activité génitale.

Augmentation du cholestérol et du phosphore sanguin, les 17 céto-stéroïdes restant stables.

OBS. N° 23 - M. RAG ..... 65 ans.

Paraplégie spasmodique datant de 3 ans d'origine inconnue (myélomalacie ?) B.W. négatif, hypertension discrète.

L'état général est médiocre, escarres, dénutrition, infections urinaires à répétition. La rééducation est difficile.

Après 10 injections de l'association étudiée, en dehors d'une reprise de poids modérée, on ne note pas d'amélioration clinique.

Biologiquement, augmentation du cholestérol, du phosphore et des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 24 - M. SAV ..... 58 ans.

Ce malade présente depuis 2 ans une hémiplégie droite avec gros troubles de la parole, d'origine vasculaire. Hypertension modérée à 16 - 9. L'état général est assez bon.

Après 10 injections de l'association, on a noté une amélioration dans les résultats de la rééducation, mais pas de progrès réels du point de vue clinique.

Augmentation du taux du cholestérol, du phosphore et des 17 céto-stéroïdes.

./.

OBS. N° 25 - M. SIL ..... 51 ans.

Paraplégie d'origine traumatique avec syndrome de la queue de cheval. La rééducation motrice amène une amélioration discrète des troubles. L'état général est moyen.

Après 10 injections de l'association étudiée, on ne note pas d'amélioration chez ce malade.

Biologiquement, augmentation du cholestérol, diminution du phosphore et augmentation du taux des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 26 - M. LEB ..... 75 ans.

Parkinson sénile avec troubles psychiques discrets et hypertension moyenne associée de longue date. L'état général est moyen, il n'existe pas notamment de troubles sphinctériens, mais l'état rénal est médiocre. La rigidité extra-pyramidale rend difficile toute mobilisation passive.

Après 10 injections bien tolérées de cette association, en dehors d'une légère reprise pondérale, on ne note pas d'amélioration nette.

Biologiquement, augmentation du cholestérol et des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 27 - M. BAJ ..... 59 ans.

Hémiplégie droite avec aphasie et syndrome lacunaire ébauché. Il s'agit d'un malade porteur d'une artériosclérose modérée sans hypertension importante (17 ½ - 10).

L'état général est moyen, l'appétit est médiocre, mais il n'existe ni escarres, ni troubles sphinctériens. La

./.

rééducation est rendue difficile par des troubles psychiques discrets, mais associés à des troubles persistants du langage articulé.

Le malade a reçu 10 injections de cette association.

Résultats peu nets du point de vue clinique. Au point de vue biologique, augmentation du cholestérol, le taux des 17 céto-stéroïdes restant stable.

OBS. N° 28 - M. STA ..... 63 ans.

Alcoolique pré-cirrhotique hospitalisé pour une hémiplégie droite d'origine vasculaire. Hypertension modérée à 16 ½ - 9.

L'état général est précaire, surtout du fait de l'état gastro-hépatique. On note un gros foie, une ébauche de polynévrite des membres inférieurs, des troubles de la crase sanguine et des troubles endocriniens avec dépilation ++.

A reçu 10 injections de cette association. Celles-ci ont été bien tolérées.

Résultats difficiles à juger en raison de l'état d'euphorie permanent du sujet. Amélioration discrète des troubles.

Biologiquement, diminution du cholestérol et du taux d'estérification, augmentation de la protidémie, les 17 cétostéroïdes restant stables.

OBS. N° 29 - M. VAL ..... 61 ans.

Hémiplégie gauche avec troubles discrets de la parole. Hypertension marquée à 23 - 15 ½.

./.

L'état général est moyen. Coeur régulier avec quelques extrasystoles. Anorexie notable. Rééducation peu satisfaisante, le malade étant peu coopérant.

Le malade a reçu 10 injections de l'association étudiée. Amélioration clinique certaine. Coopération plus importante. L'appétit est meilleur.

Biologiquement, diminution du cholestérol, augmentation du phosphore, les 17 céto-stéroïdes restant stables.

OBS. N° 30 - M. FOL ..... 62 ans.

Aortite d'origine syphilitique (B.W. +) porteur d'une hémiplégie droite sans troubles de la parole. L'état général est médiocre, troubles urinaires, escarres, anorexie importante, fixation des articulations par l'ankylose articulaire. Pour ces raisons, la rééducation est difficile.

A la suite de 10 injections de l'association, on note une amélioration sensible portant notamment sur la reprise du poids et de l'appétit. Les troubles urinaires semblent être améliorés.

Biologiquement, cholestérol stable, phosphore et 17 céto-stéroïdes augmentés.

OBS. N° 31 - M. VER ..... 64 ans.

Hémiplégie droite avec aphasie régressive chez un hypertendu pléthorique. T.A. 22 - 15, et discrète insuffisance ventriculaire gauche. L'état général est moyen, l'appétit trop bien conservé. La rééducation est moyennement bien supportée.

Après les 10 injections de cette association, le sujet a noté une nette amélioration d'ordre génital.

./.

Biologiquement, augmentation du cholestérol, diminution des 17 céto-stéroïdes.

OBS. N° 32 - M. GOI ..... 43 ans.

Coeur pulmonaire chronique (asthme de longue date + emphysème). Galop droit, à l'E.C.G.: hypertrophie ventriculaire droite, dyspnée et cyanose. L'état général est modérément conservé, l'appétit est inchangé et seule la dyspnée gêne l'activité du malade.

A reçu 10 injections de l'association GONADOTROPHINE CHORIONIQUE + PROPIONATE DE TESTOSTERONE, injections bien tolérées.

Résultats : aux dires du malade, amélioration très nette de la dyspnée. Du point de vue sexuel, très sensible amélioration de la libido et des érections.

Biologiquement, augmentation du cholestérol et du phosphore, augmentation sensible des 17 céto-stéroïdes.

0

0 0

./.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Les 32 malades que nous avons pu observer ont reçu 10 ou 12 injections intramusculaires de l'association : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE (1.000 U.I.) + PROPIONATE DE TESTOSTERONE (25 mg.). Ces injections ont été pratiquées à la fréquence de 2 ou de 3 par semaine.

Les malades ayant été traités de cette manière peuvent être divisés en 4 catégories :

1°) - Sujets sénescents sans affections cliniques autres que celles dues à leur âge ..... 8 cas
2°) - Sujets hospitalisés pour hémiplégie ....13 cas
3°) - Sujets hospitalisés pour autres affections chroniques ..... 9 cas
4°) - Sujets porteurs d'affections diverses .. 2 cas

T o t a l .....32 cas

T O L E R A N C E

Le produit a toujours été bien toléré. Il n'a jamais été constaté de douleur au point d'injection, ni au cours de celle-ci, ni après. De même, il ne s'est pas produit d'incident à retardement.

./.

R E S U L T A T S

Nous les envisagerons successivement pour les différents points qui ont été étudiés :

- AU POINT DE VUE CLINIQUE -

1° - Amélioration de l'état général : a été nette dans 14 cas, soit pour 43,6% des cas. Ailleurs, elle a paru médiocre (8 cas) ou nulle.

2° - Activité motrice : souvent au départ très limitée par l'importance des malades, une amélioration a été constatée néanmoins dans 10 cas, soit 31%.

3° - Comportement psychique et mental : celui-ci est difficilement chiffrable. Une amélioration a paru nette chez 10 sujets.

4° - Impulsions sexuelles : pour les mêmes raisons que pour l'étude de l'activité motrice, et aussi à cause de l'âge souvent avancé des sujets, son étude n'a pas une valeur absolue. Une amélioration franche a été constatée chez 6 des sujets traités.

- AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE -

1° - Le cholestérol a augmenté dans 65% des cas.

2° - Le phosphore sanguin a augmenté dans 69% des cas.

3° - Le taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes a augmenté dans 13 cas, soit pour 40,5%.

4° - Les autres examens qui ont parfois été demandés (protides et lipides totaux) n'ont guère été modifiés de façon caractéristique.

./.

R E M A R Q U E S

- AU POINT DE VUE CLINIQUE -

Les pourcentages d'amélioration peuvent paraître dans l'ensemble discrets. Ceci s'explique par les maladies souvent graves et par l'âge des sujets soumis aux essais thérapeutiques en milieu hospitalier.

Il est à noter qu'aucune modification n'a été enregistrée concernant la tension artérielle.

Les résultats concernant l'activité motrice doivent également tenir compte des difficultés rencontrées pour tester au point de vue physique certains des malades dont, au départ, cette activité était limitée. Cependant, dans certains cas intéressant notamment les plus jeunes (OBS. N° 1, 4, 18, 19, 30) elle a paru très nette.

En ce qui concerne le comportement psychique et mental, l'amélioration n'a paru nette que pour 10 des sujets. Ce chiffre doit être discuté. En effet, des études qui avaient été faites antérieurement comme nous le verrons avec un traitement utilisant l'association thérapeutique GONADOTROPHINE CHORIONIQUE et PROPIONATE DE TESTOSTERONE, mais en implants, avaient bien étudié les modifications de ce comportement. L'activité intellectuelle était mesurée au moyen des tests de WECHSLER-BELLEVUE, tests d'intelligence globale, comportant des épreuves verbales nécessitant un minimum de raisonnement et d'expression par le langage et des épreuves de performance faisant appel à l'intelligence pratique. Des 17 malades testés 2 fois à six et neuf mois d'intervalle, 11 accusaient une amélioration nette, marquée davantage sur les tests de performance que sur les tests

./.

verbaux, les résultats les plus favorables étant obtenus chez des malades ayant entre 50 et 60 ans.

Dans notre étude, nous n'avons pu pratiquer ces tests, et l'amélioration que nous avons observée n'est fondée que sur l'appréciation de l'observateur et de ceux qui ont été en contact permanent avec les sujets.

En ce qui concerne les impulsions sexuelles, on a noté 6 améliorations franches (OBS. N° 7, 9, 10, 16, 32, 33). Là encore, l'âge des malades ainsi que les conditions du traitement en milieu hospitalier limitent la valeur de ce chiffre. Là où les conditions étaient les plus favorables le pourcentage d'amélioration a été, de ce point de vue, très important, ce qui rejoint les conclusions qu'avaient énoncées HOHLWEG après les études qu'il avait pratiquées dans ce sens avec cette association.

- AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE -

Le pourcentage d'augmentation du cholestérol (65%) peut paraître surprenant. Ce résultat avait déjà été constaté au cours d'autres essais faits antérieurement avec cette association médicamenteuse. Sa signification reste inconnue; s'agit-il d'une augmentation de la synthèse du cholestérol endogène ou d'une remise en circulation du cholestérol tissulaire ?

Sur le plan hormonal, nous n'avons tenu compte que des augmentations des 17 céto-stéroïdes dépassant un milligramme.

AU T O T A L : compte tenu de l'âge des patients et de leur état clinique, l'association GONADOTROPHINE CHORIONIQUE - PROPIONATE DE TESTOSTERONE, aux doses que nous avons utilisées, s'est avérée très profitable dans nombre de nos observations.

./.

Cette amélioration, qui a porté sur des points quelquefois divers, a dans l'ensemble été la plus nette et la plus complète chez ceux des sujets qui étaient âgés de moins de 60-65 ans.

0

0 0

CONCLUSIONS CLINIQUES

Les essais que nous venons de rapporter ont des limites qui sont évidentes: nombre peu élevé de sujets, conditions dans lesquelles ils ont été entrepris chez des sujets hospitalisés, investigations para-cliniques parfois insuffisantes.

Les résultats que nous énumérons ci-dessus sont cependant en accord avec les essais qui ont été antérieurement pratiqués avec l'association : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE - PROPIONATE DE TESTOSTERONE, soit en implants, soit comme dans notre expérimentation, en injections intramusculaires.

Nous avons déjà parlé des essais pratiqués par HOHLWEG & Coll. sur 10 malades qui se plaignaient de troubles de la puissance sexuelle et qui ont reçu 2 fois par semaine des injections intramusculaires d'une préparation associant dans 1 cc. d'huile : 1.000 U.I. de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE et 25 mg. de PROPIONATE DE TESTOSTERONE, en suspension.

A peu près à la même époque, des essais étaient effectués en FRANCE par J. DANIEL, J. BOISSIER, G. ANDREOLI, M. BODENES et D. CLAISSE, concernant la GONADOTROPHINE CHORIONI-

./.

QUE isolée et associée à d'autres substances hormonales : les sels de testostérone et l'extrait thyroïdien, associations étudiées en comparaison avec des placebos administrés à un groupe témoin pour contrôler les différentes modifications possibles, en particulier d'ordre psychologique. L'association à la GONADOTROPHINE CHORIONIQUE de PROPIONATE DE TESTOSTERONE était administrée sous forme d'implants composés de :

(- GONADOTROPHINE CHORIONIQUE .....10.000 U.I.
(- PROPIONATE DE TESTOSTERONE ..... 100 mg.

à la dose de 3 comprimés d'implantation par malade.

Cette thérapeutique, destinée à prévenir les phénomènes physiologiques, psychologiques et génitaux du vieillissement, s'était avérée plus efficace que la thérapeutique comprenant des extraits thyroïdiens, ce qui concorde avec les conclusions des études concernant les modifications endocriniennes se produisant chez le sujet sénescent. Plus tard, ces mêmes auteurs reprirent ces études toujours avec des implants sur des hommes d'âge adulte, non hospitalisés, qui présentaient authentiquement une diminution pathologique du comportement et des possibilités sexuelles. Sur 28 cas de déficience portant sur l'impulsion sexuelle et les fonctions sexuelles, sans aucun autre symptôme d'une altération fonctionnelle ou organique, ils enregistrèrent 18 cas, soit 64% d'amélioration psychique (impulsion sexuelle) et 16 cas, soit 58% d'amélioration fonctionnelle sexuelle. L'intention thérapeutique de ce deuxième essai était plus étroitement limitée que celle du précédent, mais la conclusion était nette, cette association se révèle efficace dans les déficiences pathologiques du comportement sexuel de l'homme adulte ou présénescent.

Enfin, le Professeur VAGUE, qui traitait depuis longtemps les insuffisances androgènes de tous ordres : de la jeunesse, de l'âge mûr ou de la vieillesse par cette prescription si-

./.

multanée des 2 hormones aux doses requises pour chaque cas individuel, a utilisé les 2 hormones en une injection. Son étude porte sur un total de 50 cas divisés en 3 catégories :

a) impuissances dites "par inhibition" de l'homme jeune
b) manifestations de la sénescence chez l'homme
c) hyposthénies sexuelles de l'adulte d'âge mûr ou vieillissant.

En dehors des impuissances dites "par inhibition" du sujet jeune, les résultats ont été soit du même ordre, soit supérieurs à ceux obtenus avec les 2 hormones injectées séparément.

De toutes ces études, on peut conclure que cette association, aux doses qui ont été dans l'ensemble pratiquées, c'est-à-dire :

(- GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ..... 1.000 U.I.
(- PROPIONATE DE TESTOSTERONE ..... 0,025 g.

à raison de 2 injections par semaine pendant 6 semaines, a répondu aux espoirs que l'on pouvait théoriquement attendre d'elle L'administration en injections intramusculaires est de réalisation beaucoup plus aisée, dans la pratique médicale courante, que celle en implants qui a de plus l'inconvénient de libérer de façon beaucoup moins régulière les 2 hormones.

Les indications sont toutes celles de la testostérone employée seule chez l'homme, surtout chez l'homme jeune présénescent chez lequel il est capital de conserver la fonction endocrine et exocrine du testicule.

Les indications majeures et certainement les plus courantes, pour lesquelles les essais cliniques ont été les plus satisfaisants et qui répondent le mieux aux prévisions théoriques sont toutes les manifestations cliniques de la sénescence,

./.

tant sur le plan physique que sur le plan psychique et sexuel. La posologie que nous avons indiquée est alors très suffisante et, comme nous l'avons vu, exempte de tous dangers.

Les autres indications en seraient :

- Toutes les manifestations cliniques survenant chez l'homme âgé et qui vont de pair avec une sécrétion très diminuée d'hormone mâle :

  . l'asthénie du vieillard
  . l'ostéoporose
  . les états de dénutrition
  . les psychoses dépressives et les psychoses séniles et même, l'athérosclérose et l'hypertension.

- Les insuffisances génitales : hypogonadisme de l'adulte, qu'il soit primitif ou secondaire à certaines affections générales comme le diabète, la cirrhose bronzée, la maladie d'Addison, les insuffisances hypophysaires.

- Les hyposthénies sexuelles de tous âges.

- Les troubles trophiques, les escarres, les troubles circulatoires périphériques, les brûlures.

- La maladie opératoire, qui, selon les travaux de SELYE et de LABORIT, serait due à un déséquilibre entre la production des gluco-corticoïdes et celle des androgènes.

La seule contre-indication formelle en est le cancer de la prostate et il sera toujours prudent d'en écarter l'éventualité par un examen clinique et par le dosage des phosphatases acides.

./.

Au total, on voit combien sont nombreuses les indications d'une telle association. L'adjonction de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE au PROPIONATE DE TESTOSTERONE, en rend maintenant l'emploi dénué de toute arrière-pensée, concernant une éventuelle diminution des fonctions testiculaires.

- C O N C L U S I O N -

L'étude de l'involution génitale chez l'homme, qui est la conséquence du vieillissement généralisé de l'organisme, nous a amené à conclure que certains troubles de l'organisme sénescent étaient dus à une diminution de la sécrétion de celui-ci en hormone mâle, diminution d'autant plus remarquable qu'elle s'associe au maintien de la sécrétion des stéroïdes catabolisants.

Cette constatation a depuis longtemps été à l'origine de traitement des sujets sénescents par les hormones mâles que l'on a employées, depuis quelques décades, avec succès.

Malheureusement, l'administration prolongée de ces hormones est à l'origine d'une mise au repos du testicule dont la cause doit être recherchée dans la diminution de la sécrétion de l'hormone gonadotrophique par l'hypophyse.

L'association, au Propionate de Testostérone, de Gonadotrophine Chorionique, doit prévenir cet inconvénient, et les essais qui avaient été antérieurement faits avec des implants ont été confirmés par les essais pratiqués avec les deux produits associés en une injection intramusculaire.

Les indications d'une telle association sont multiples : ce sont celles de la Testostérone chez l'homme. Les trou-

./.

bles liés à la diminution de la sécrétion endocrinienne du testicule chez le sujet sénescent en paraissent néanmoins être l'indication la plus intéressante et la plus courante.

Une telle association peut aussi être utilisée dans tous les cas où l'on recherche une augmentation de la sécrétion endocrinienne du testicule : les hyposthénies sexuelles de l'âge adulte, par exemple.

Dans tous les cas, la tolérance est parfaite; on n'a noté aucun effet secondaire gênant, ni aucun effet pathologique à retardement.

Au total, cette association médicamenteuse doit pouvoir rendre service à bon nombre de malades relevant du domaine des dysendocrinies. Son administration aisée, sa bonne tolérance, aussi bien que son efficacité en feront une arme précieuse dans la pratique médicale quotidienne.

-=-=-

B I B L I O G R A P H I E

ALBANESE A., HIGGONS R., VESTAL B., STEPHANSON L.-

Proteins and aminoacids needs of aged in health and convalescence.

Geriatrics, 1957, 8, 465.-

ALBEAUX-FERNET M.-

L'andropause.

Vie Méd. 1954, 2, 123.-

ARON M.-

Les gonadostimulines.

Rev. Lyon. de Med. 1956, 5, 615.-

ARON M.-

La fonction gonadotrope de l'hypophyse. Physiologie et Physiopathologie.

Strasbourg Méd. 1954, 5, 621.-

ARON M. & ARON Cl.-

Contrôle hypophysaire du fonctionnement testiculaire,

in " La fonction endocrine du testicule "
Juillet 1957.- Masson & Cie Editeurs, Paris.

BINET L.-

Gérontologie et Gériatrie.

" Que sais-je ? "
P.U.F. Paris 1961.-

./.

BINET L., BOURLIERE F., & Coll. -

Précis de Gérontologie

Masson & Cie. Paris 1955.

BINET L., BOURLIERE F., MOLINARD R. -

Orientations modernes des traitements de la sénescence.

Rev. du Prat. 1958, 15, 1615.

BINET L., VERLIAC F. -

Les effets de l'implantation sous-cutanée de comprimés de propionate de Testostérone chez un vieillard.

C.R. Acad. Sc. 1943, 216, 430.

BOURLIERE F., CENDRON H., TESNIERE B. -

Comparaison de l'action freinatrice de quelques stéroïdes sur la perte d'azote chez le rat adulte et âgé.

C.R. de la Soc. de Biol. 1958, 152, 1636.

BOURLIERE F. -

Sénescence et Sénilité.

G. Doin & Cie. Paris 1958.

CONTI C.D., ADREANI & MARESCOTTI V. -

Proceedings of the first World Congress on Fertility and Sterility. 1953, 1, 527.

DANEL J., BOISSIER J., ANDREOLI G., BODENES M., CLAISSE R. -

Etude thérapeutique de la Gonadotrophine Chorionique isolée et associée à d'autres substances hormonales dans la sénescence.

Thérapie. 1959, 5, 920.

DECOURT J. -

Les hypogonadismes masculins.

Presse Med. 1951, 66, 1369.

./.

DEY F.L. & Coll.-

Disturbances in reproductive functions caused by hypothalamic lesions in female guinea pigs.

Amer. J. Physiol. 1940, 39, 129.-

GUILLEMAN P.-

Indications thérapeutiques de l'hormone mâle.

Rev. du Prat. 1958, 32, 3715.-

GUILLEMIN J.-

Insuffisance testiculaire de l'adulte.

Sem. des Hôp. de Paris 1954, 32, 2041.-

HECKEL N.J., Mc.DONALD J.H.-

The Rebound phenomenon of the spermatogenic activity of the human testis following the administration of testosterone propionate; further observations.

Fertility and Sterility 1952, 3, 49.-

HELLER C.G. & NELSON W.O.-

Classification of male hypogonadism and discussion of pathologic physiology, diagnosis and treatment.

J. Clin. Endocrin. 1948, 8, 345.-

HELLER C.G. & Coll.-

Improvement in spermatogenesis following depression of human testis with testosterone.

Fertility & Sterility 1950, 1, 415.-

HOHLWEG W.-

Die Wirkung der Hormonkombination Testosteron-propionat Choriongonadotropin auf die Hodenfunktion und das Sexualverhalten des Rattenmännchens.

Endokrinologie, 1957, 34, 341.-

HOHLWEG W., DAUME E., DORNER G.-

Über libido und Potenzsteigerung durch Kombinierte Testosteronpropionat Choriongonadotropinbehandlung.

Med. Klin. 1958, 53, 943.-

KENT G.L., LEBERMAN M.J.-

Induction of psychic estrus in hamster with progesterone administered via the lateral brain ventricule.

Endocrinology, 1949, 45, 29.-

KIMMIG J.-

Zur Diagnose und Therapie der Fertilitätsstörungen des Mannes.

Arch. Für Gyn. 1957, 189, 237.-

KOUNTZ W.B., HOFSTATTER L., ACKERMAIN P.G.-

Nitrogen balance studies in four elderly men.

J. Geront. 1951, 6, 20.-

KYLE L.H., O'DONOVAN T.F.-

Pituitary hypogonadism with adrenal androgen deficiency the effect of chorionic gonadotropin on 17 keto steroid excretion.

Journ. of Clin. End. 1950, 1, 330.-

LABHART A.-

Diagnose und Therapie des Männlichen Hypogonadismus.

Schw. Med. Wochen. 1955, 23, 549.-

LAROCHE C.-

Les conceptions modernes du traitement hormonal de la sénescence.

Vie Méd. 1955, nº spécial, 38.-

LICHTWITZ A., PARLIER R.-

Le traitement hormonal de la sénescence.

Conc. Méd. 1957, 26-29 Juin.-

LICHTWITZ A., PARLIER R., CLEMENT D., DELAVILLE M.-

Mécanisme de l'action des stéroïdes hormonaux sur le métabolisme calcique dans l'ostéoporose.

Sem. des Hôpi. de Paris, 1955, 13, 718.-

./.

MADDOCK W.C., NELSON W.O. -

Effects of chorionic gonadotropin in adult men : increased estrogen on 17 ketosteroïd excretion gynecomastia, Leydig cell stimulation and seminiferons tubule damage.

J. Clin. Endocrinol. 1952, 12, 985.

MILCOU M., PITIS M., SPANDONIDE P. -

La pathologie endocrinienne du vieillard.

Informations Méd. Roum. 1959, 2, 9-18.

NEMLAIN G. -

Sexual activity and Comportment of aged people.

J.A.M.A. 1960, 173, 33-35.

PALAZZOLI M. -

Les réflexes de l'acte génital et leurs troubles.

Presse Méd. 1958, 73, 1633.

PARLIER R., LICHTWITZ A. -

Le traitement hormonal de la sénescence.

Rev. Franc. de Ger. 1958, 279.

PEARSON S., WEISSBERG J., McGAVACK T.H. -

Steroïd studies I. Metabolic effects of androstanolone in aged people.

J. Amer. Ger. Soc. 1954, 2, 26.

PERRAULT M., CLAVEL R., GAUTIER J. Cl. -

Pharmacologie des Gonadotrophines in "La fonction endocrine du testicule" Juillet 1957.

Masson & Cie Paris.

PINCUS G., ROMANOFF L., CARLO J. -

The excretion of urinary steroïds by men and women at various ages.

J. Geront. 1954, 9, 113.

./.

SOBEL H., MARMORSTON J. -

The role of the aging adrenal in the aging process.

Communication au Congrès de Merano. 1957.

SOULAIRAC A., SOULAIRAC M.L. -

Effets de lésions hypothalamiques sur le comportement sexuel et le tractus génital du rat mâle.

Ann. d'End. 1956, 17, 731.

SOULAIRAC A., SOULAIRAC M.L. -

Actions de la Gonadotrophine Chorionique et de la Testostérone sur le comportement sexuel et le tractus génital du rat mâle porteur de lésions hypothalamiques postérieures.

Ann. d'End. 1959, 20, 137.

STOKES W.R. -

Sexual functions in the aging male.

Geriatrics, 1951, 6, 304.

STREM H. -

Application de l'hormone mâle dans le traitement de la stérilité masculine.

La Clinique 1955, 50, 625.

TOIUTTI E. -

Action de la Gonadotrophine Chorionique sur les éléments testiculaires au point de vue qualitatif et quantitatif.

Sem. des Hôp. de Paris 1954, 30, 2135.

VAGUE J. -

Les gonadotrophines en thérapeutique.

Conc. Méd. 1954, 23 Oct.,3879.

VAGUE J., FAVIER G., DELVOZ C. -

Participation des hormones au comportement sexuel chez l'homme. in "La Fonction endocrine du testicule" Juillet 1957

Masson & Cie Paris.

./.

VAGUE J., LEGRE M., ALLIGHIOL J. -
Le rôle des hormones dans le vieillissement humain.
Rev. Fr. de Géront. 1958, 167.

VERZAR F. -
The ageing of connective tissue.
Gerontologia 1957, 1, 363.

WERNER A.A. -
The Male Climacteric. Report of 273 cases.
J.A.M.A. 1946, 132, 188.

WIDLOCHER D. -
Testostérone et troubles psychiques.
La Clin. 1955, 50, 668.

oOo